生体肝移植後の薬物動態に影響を及ぼす因子に関する研究

村 木 優 一

Factors Affecting the Pharmacokinetics after Living Donor Liver Transplant

Yuichi Muraki

Department of Pharmacy, Mie University Hospital; 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan.

(Received May 21, 2012)

Fifty-five thousand organ transplants are performed each year around the world. It is now estimated that over 300000 organ transplant recipients are alive worldwide. Most of these transplant recipients will remain on immunosuppressive drugs for the remainder of their lives to prevent rejection episodes. Doses of these medications must be judiciously managed to optimize patient outcomes. Subtherapeutic drug concentrations may lead to graft rejection and subsequent graft loss. Supratherapeutic drug concentrations increase the likelihood of drug toxicities and increase the likelihood of opportunistic infections. In this review, the latest reports concerning the factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus and micafungin after living donor liver transplant (LDLT) are summarized. Our experimental results demonstrate that preoperative assessment of cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) genotypes in both recipients and donors and an immune cell function assay would be useful not only for predicting tacrolimus pharmacokinetics but also for defining groups at high-risk of infectious complications after LDLT. Finally, monitoring plasma trough micafungin concentrations allows safe and effective dose titration of micafungin in LDLT-recipients with total bilirubin concentrations greater than 5 mg/dL.

Key words—tacrolimus; micafungin; living donor liver transplantation; single nucleotide polymorphism; bilirubin; cytochrome P450 3A5

1. はじめに

臓器移植は 20 世紀に始まった比較的歴史の浅い医療であるが、現在では世界中で年間に 55000 例が実施され、生存している移植患者数は 300000 人以上と推定されている。移植医療が急速に進歩した原因の 1 つに 1980 年代にシクロスポリン、1990 年代にタクロリムスが免疫抑制薬として普及したことが挙げられ、移植成績は飛躍的に向上した。しかしながら、これらの薬剤は治療域が狭く、臨床効果を判定する指標も少ないことから、重篤な副作用や致死的な感染症等の合併症を発症する患者も少なからず存在している。そのため、患者個々の臨床症状に適した個別化投与計画の実施が望まれているが、臓器移植を受けた特殊な病態にある患者の薬物動態に関

する情報は乏しい。さらに、わが国で大部分を占める生体肝移植は、薬物代謝を担う肝臓を部分的に移植しているため、薬物動態に及ぼす影響も大きいことが懸念される。

薬物に対する反応性に個人差が存在することは既知の事実であるが、その要因として薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝子多型の関与が多くの薬物で徐々に明らかにされてきている。移植患者に共通して使用されるカルシニューリン阻害薬や免疫抑制に伴う感染症の予防・治療薬には、チトクロム P450 (Cytochrome P450, 以下 CYP) や、薬物トランスポーターの影響を受けることが多いため、薬物間相互作用など臨床上問題となることが多い。これらの薬物治療の失敗は患者の死だけでなく、膨大な医療資源や貴重な提供臓器を無益のものとするため、薬剤師は、チーム医療の中で他職種と連携よく機能し、専門性を十分に発揮することが求められている。本稿では生体肝移植後という特殊な病態にある患者におけるカルシニューリン阻害薬のタクロリ

The author declares no conflict of interest.

三重大学医学部附属病院薬剤部 (〒514-8507 三重県津市江戸橋二丁目 174 番地)

e-mail: y-muraki@clin.medic.mie-u.ac.jp

本総説は、平成 23 年度日本薬学会東海支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

ムスとキャンディン系抗真菌薬のミカファンギンの薬物動態に変動を及ぼす因子に関してこれまで明らかにされている知見を含めて、筆者らの結果と併せて報告する。

2. タクロリムスの薬物動態に対する CYP3A5 の遺伝子多型の影響

臓器移植の免疫抑制療法に使用されるカルシニューリン阻害薬のタクロリムスは、治療域が狭く、個体間あるいは個体内変動が大きいいため、経験的な投与計画を確立することが困難である。¹⁾ その原因として腸管吸収や肝代謝における P 糖タンパク質や CYP3A 酵素（主に 3A4 や 3A5）の関与が考えられている。^{2,3)}

近年、CYP3A5 に一塩基多型 (SNP) が存在し、*1 アリルの保有がタクロリムスの代謝を促進するため、薬物動態に影響を及ぼすことが多数の施設から報告されている。⁴⁻⁹⁾ Haufroid らは、腎移植患者の実証研究においてタクロリムスの時間曲線下面積やトラフ値が、投与量が同等であるにもかかわらず CYP3A5*3/*3 の「機能欠損型」では CYP3A5*1/*1 又は*1/*3 の「機能発現型」に比べて 2.5 倍程度高値であることを証明し、¹⁰⁾ この結果に基づいた多施設共同ランダム化比較試験では「機能発現型」に対して 0.3 mg/kg、「機能欠損型」に対して 0.15 mg/kg でタクロリムス投与を開始したところ、速やかに目標血中濃度に到達することができたことが報告されている。¹¹⁾

一方、これまでに生体肝移植では小腸(患者自身)の CYP3A5 遺伝子多型が移植肝(ドナー)の遺伝子多型と同様に経口投与されたタクロリムスの初回通過効果において重要な役割を果たしていることが報告されている。^{12,13)} 筆者らの施設においても生体肝移植患者において小腸(患者自身)、移植肝(ドナー)の CYP3A5 遺伝子多型を調べ、術後 12 ヶ月までの血中濃度及びクリアランスの指標として血中濃度/投与量 (C/D) 比を算出し、経時的に比較した。¹⁴⁾ 血中濃度は調査期間中にいずれも差を認めなかったが、小腸(患者自身)と移植肝(ドナー)の両方が「機能発現型」である場合に最も低値となり、「機能発現型」の患者における代謝の促進が認められた。また、その影響は術後 4 週間までは小腸(患者自身)の寄与が大きく、徐々に移植肝(ドナー)の影響を受けることが推察された (Table 1)。日本人

における「機能発現型」の割合は 39.5–44.2% と低く、¹²⁾ 小腸(患者自身)と移植肝(ドナー)の両方が「機能発現型」の組合せは非常に稀であるため、今後、多施設共同での検討が望まれる。

3. CYP3A5 遺伝子多型が臨床効果や副作用に及ぼす影響

免疫抑制療法を困難にしている問題点の 1 つとして患者の免疫状態を評価する指標の欠如が挙げられる。そのような中、2002 年に米国食品医薬品局 (FDA) は末梢血液中の CD4 陽性 T 細胞の機能活性を測定する ImmuKnow assay (Cylex, Columbia, MD) を認可した。本法は刺激を受けた CD4 陽性 T 細胞が産生するアデノシン三リン酸 (ATP) の濃度を測定することにより、細胞性免疫能を評価することが可能である。¹⁵⁾ Kowalski らによる 504 人の臓器移植患者(肝移植 150 人)のメタ解析において ImmuKnow assay は感染症や拒絶反応の相対リスクを評価するのに有用としており、免疫反応の指標として 3 つの区域を確立した (low : ATP 活性値が 225 ng/mL 以下, moderate : ATP 活性値が 226–524 ng/mL, strong : ATP 活性値が 525 ng/mL 以上)。¹⁶⁾

筆者らは ATP 活性を測定した 40 名の生体肝移植患者を測定値に基づき上記の 3 群に分類したところ、low 群では 6/13 例に感染症や C 型肝炎の再燃を認め、strong 群では 1/3 例に拒絶反応を認め、2/3 例は B 型肝炎のワクチン接種が実施されていた。Moderate 群では 24 例中 1 例のみ拒絶反応を認めており、Kowalski らの結果を支持するものであった。一方、これら 3 群間のタクロリムス血中濃度に有意な差は認められず、low 群では半数 (3/6 例) が CYP3A5*1/*1 又は*1/*3 の「機能発現型」であり、strong 群はすべて CYP3A5*3/*3 の「機能欠損型」であった (Fig. 1)。¹⁷⁾

タクロリムスの薬物動態に CYP3A5 遺伝子多型

村木 優一

1976 年生まれ。1999 年京都薬科大学薬学部、2001 年同大学院修士課程卒業後、三重大学病院薬剤部勤務、2005 年薬剤主任、2009 年助教、2010 年三重大学大学院医学系研究科博士課程修了。現在は移植医療、感染症治療、感染制御での活動を中心とした研究に取り組み、医療薬学への貢献を目標にしている。

Table 1. Tacrolimus Concentration/Dosage Ratio for Different Combination of CYP3A5 Genotypes for Both Recipients (Intestine) and Donors (Liver) until 12 months Post-transplantation

Recipient/Donor (Intestine/Liver)	n	Concentration/Dosage ratio (ng/mL) / (mg/kg/day)			
		1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
EX-R/EX-D	9	159.5 (135.9, 208.4)	122.3** (97.8, 197.0)	130.0*** (114.4, 141.3)	167.3** (113.3, 180.0)
EX-R/NEX-D	6	139.6 (105.8, 152.3)	163.2* (142.9, 177.3)	153.6* (108.1, 202.2)	160.1* (94.0, 207.0)
NEX-R/EX-D	12	243.3 (120.4, 396.7)	242.3 (202.7, 459.4)	230.9 (162.0, 338.3)	302.3 (156.4, 515.6)
NEX-R/NEX-D	24	333.4 (232.7, 522.2)	389.6 (280.3, 566.9)	365.9 (291.0, 478.6)	460.8 (256.9, 790.7)

Recipient/Donor (Intestine/Liver)	n	Concentration/Dosage ratio (ng/mL) / (mg/kg/day)					
		2 months	4 months	6 months	8 months	10 months	12 months
EX-R/EX-D	9	134.0** (95.0, 171.6)	90.0** (43.7, 96.0)	93.3* (51.8, 119.6)	98.7 (55.6, 130.9)	57.9*** (41.0, 63.3)	93.2*** (51.2, 115.7)
EX-R/NEX-D	6	96.6* (83.3, 204.8)	89.4 (78.3, 143.3)	103.8* (85.7, 109.3)	112.2 (109.7, 218.6)	98.2 (81.8, 187.9)	162.8 (152.9, 177.6)
NEX-R/EX-D	12	167.4 (117.6, 338.0)	95.8 (75.8, 147.6)	101.9 (92.3, 192.4)	84.1* (56.3, 89.3)	110.1* (86.0, 146.1)	134.4* (63.9, 189.7)
NEX-R/NEX-D	24	375.4 (252.2, 644.0)	268.5 (154.6, 479.7)	254.9 (204.7, 349.3)	189.3 (164.3, 246.4)	288.0 (174.6, 456.8)	274.6 (199.3, 370.4)

Values presented are medians (25 percentile, 75 percentile) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (vs. NEX-R/NEX-D). EX: expressor (*1/*1 or *1/*3), NEX: non-expressor (*3/*3). Patients with no available tacrolimus levels at the time were excluded. The details are in ref. 14).

Fig. 1. Relationship between ImmuKnow ATP Results and Tacrolimus Concentration/Dose (C/D) Ratio or CYP3A5 Genotype

a): Tacrolimus concentration/dosage (C/D) ratio in each group. The mean tacrolimus C/D ratio was 124.2 ng/mL per mg/kg/day (33.4–251.4) in low group, 209.4 (50.3–454.1) in moderate group, and 191.6 (98.7–327.2) in strong group, respectively. There was significant difference between group A and group B ($p = 0.0333$). b): Correlation of ImmuKnow ATP results with CYP3A5 genotype. The CYP3A5 genotype, *1/*1 or *1/*3 alleles (expressors) were found in six patients (30%) and *3/*3 alleles (non-expressors) were in 14 patients (70%). Although patients with *1/*1 or *1/*3 alleles (expressors) were three out of six (50%) in low group and three out of 12 (25%) in moderate group, none in strong group. The details are in ref. 17).

が影響することは多数報告されているが、CYP3A5 遺伝子多型が副作用やグラフト生存率などの治療成績に及ぼす影響に関する情報は少ない。これまでに CYP3A5 遺伝子多型が中間代謝物を蓄積させるため腎毒性に関与するといった報告¹⁸⁾や腎臓の CYP3A5 が腎毒性の保護的役割を担うといった報告があり、¹⁹⁾一定の見解が得られていない。われわれの別の研究では臨床効果の指標として感染症、拒

絶反応、副作用発現の有無を確認し、CYP3A5 遺伝子多型の影響をロジスティック回帰分析により評価した。¹⁴⁾ 小腸（患者自身）と移植肝（ドナー）ともに CYP3A5*1/*1 又は*1/*3 の「機能発現型」である場合、感染症の合併率は 85.7%（6/7 例）と CYP3A5*3/*3 の「機能欠損型」の約 2 倍であり、そのオッズ比は 8.67 ($p = 0.0309$) であった (Table 2)。

Table 2. The Impact on CYP3A5 Genotype on Infectious Complication Using Logistic Regression Analysis

Parameters	Odds Ratio (95% Confidence interval)	p value
Infectious complication		
EX-R/EX-D (recipient/donor)	8.67 (1.20–178.90)	0.0309
EX-R/NEX-D (recipient/donor)	1.44 (0.22–9.46)	0.6911
NEX-R/EX-D (recipient/donor)	1.20 (0.22–9.46)	0.8036
NEX-R/NEX-D (recipient/donor)	—	

EX: expressor (*1/*1 or *1/*3), NEX: non-expressor (*3/*3). Four groups divided recipient or donor genotype as confounding factor were submitted to multivariate analysis using a logistic regression model. The details are in ref. 14).

生体肝移植後の CYP3A5*1/*1 又は*1/*3 の「機能発現型」患者において胆汁中にタクロリムスの微量代謝物 (M-II) が高濃度で認められた症例報告もあることから,²⁰⁾ CYP3A5*1/*1 又は*1/*3 の「機能発現型」の患者では代謝物の蓄積により過度の免疫抑制が起こり、結果として感染症を引き起こす可能性が推察された。今後、遺伝子多型情報に基づいた前向きな免疫抑制薬の投与計画を実施し、ImmuKnow assay を利用した免疫抑制効果の評価を実施することで、さらなるテーラーメイド医療の実現につながるものと考えている。

4. 生体肝移植患者におけるミカファンギンの臨床効果

臓器あるいは骨髄移植における真菌感染症の発症率は、細菌あるいはウイルス感染症と比較して低い致死率は高い。²¹⁾ 肝臓移植における原因真菌は、77–83%が *Candida* 属であり、20–23%が *Aspergillus* 属と報告されている。²²⁾ キャンディン系抗真菌薬であるミカファンギンは、ヒトにはない細胞壁を阻害し、従来の抗真菌薬と異なる作用機序を有していることから安全性が高く、^{23,24)} *Candida* 属や *Aspergillus* 属に対しても良好な抗真菌活性を有することから移植領域における真菌予防あるいは治療に広く用いられている。^{25–29)}

筆者らの施設において真菌感染症の指標である β -D-グルカンの上昇や臨床症状によりミカファンギンを投与した 20 名の生体肝移植患者に対して薬物治療モニタリングを実施し、臨床効果及び副作用を調査した。³⁰⁾ いずれの患者においても、臨床症状の

改善により投与が中止され、 β -D-グルカンは有意な低下を認めた ($p < 0.0001$)。それらの患者における投与前のミカファンギン濃度は $4.6 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$ (平均 $\pm$ 標準偏差) であり、投与量は $147.9 \pm 10.2 \text{ mg/day}$ (平均 $\pm$ 標準偏差) であった。また、投与中患者に副作用は認められなかった。下枝らは血液疾患患者におけるアスペルギルスの治療に対してミカファンギンの目標トラフ濃度を $5 \mu\text{g/mL}$ 以上にすることを推奨している。²⁷⁾ 一方、岸野らは予防投与において $40\text{--}50 \text{ mg/day}$ を推奨している。³¹⁾ これらの結果から、真菌感染の治療目的にてミカファンギンを使用する場合、生体肝移植患者においても 150 mg/day で投与することにより安全で有効な治療濃度が得られることが考えられる。

5. ミカファンギンの薬物動態に対するビリルビンの影響

ミカファンギンは血漿タンパク結合率が 99.5% 以上と高く、ミカファンギンとその代謝物の 90% が胆汁から排泄される。³²⁾ これまでに、ミカファンギンは健常人において $2.5\text{--}150 \text{ mg/day}$ の容認性を認め、³³⁾ 高齢者又は重度腎機能障害患者や中等度肝機能障害患者においても投与量の調節が不要であることが報告されている。^{32,34)} また、血漿中濃度曲線下面積や最高血漿中濃度などの薬物動態パラメータは、健常成人や小児患者において投与量と比例することが報告されている。^{24,35)} 筆者らの結果においてもミカファンギンの最高血漿濃度と最小血漿中濃度及び投与量と最小血中濃度の間には有意な相関を示したことから、生体肝移植患者においても同様の結果が得られることが示唆された [Figs. 2 (A) and (B)].³⁰⁾

これまでにミカファンギンの体内動態に影響を及ぼす因子として血液疾患患者における高ビリルビン血症が報告されている。³⁶⁾ 筆者らも血漿中濃度測定時の各種臨床検査値と最小血漿中濃度あるいはクリアランスの指標となる血漿中濃度/投与量 (C/D) 比を算出し、相関性を調査した結果、総ビリルビン値と有意な相関が認められた [Figs. 2 (C) and 3 (A)]. また、これらの相関は二相性を示していたため、中等度高ビリルビン血症の指標となる 5 mg/dL で 2 群に分類し、C/D 比を比較したところ 5 mg/dL よりも大きい群では 5 mg/dL 以下の群よりも有意に高値であり、正の相関を示す傾向が認めら

Fig. 2. The Relationships between the Trough Plasma Concentration of MCFG and Dose (A), Peak Plasma Concentration (B) and Total Bilirubin Level (C) in LDLT-recipients

$N=19$, $n=28$. N =number of patients, n =number of cases. Patients with no available bilirubin levels at the time of administration were excluded. The details are in ref. 30).

Fig. 3. The Relationship between the C/D Ratio of MCFG and Total Bilirubin Levels in the LDLT-recipients

A: Correlation between C/D ratios and total bilirubin levels ($N=19$, $n=28$). B: Comparison of C/D ratios between patients with total bilirubin levels ≤ 5 mg/dL ($N=9$, $n=14$) and those with >5 mg/dL ($N=10$, $n=14$). C: Correlation between C/D ratios and total bilirubin levels ≤ 5 mg/dL ($N=10$, $n=14$). D: Correlation between C/D ratios and total bilirubin levels >5 mg/dL ($N=9$, $n=14$). N =number of patients, n =number of cases. Patients with no available bilirubin levels at the time of administration were excluded. The details are in ref. 30).

れた [Figs. 3(B) and (D)]. 一方, 5 mg/dL 以下の群では相関は認められなかった [Fig. 3(C)]. ミカファンギンは肝代謝酵素のサルファターゼやチトクロム P450 による影響を受けず,^{32,37)} ラットにおいて多剤耐性関連タンパク質 2 (ABCC2/Mrp2) を

介して主に胆汁排泄されることが明らかにされている.³⁸⁾ Mrp2 は生体においてビリルビンの胆汁排泄に関与するタンパクであり,³⁹⁾ 肝機能障害の悪化により重度の高ビリルビン血症を呈した患者ではミカファンギンの MRP2 を介した胆汁排泄が減少することが推察された. したがって, 高ビリルビン血症患者において高用量のミカファンギンを継続して使用する場合は蓄積に伴う副作用の発症に注意が必要と考えられる.

6. おわりに

わが国では米国で既に施行されている感染症やがんなどの専門薬剤師制度や薬剤師レジデント制度が導入され, より臨床に即したシステムが構築されつつある. 一方, 米国では臓器移植専門薬剤師の認定制度が American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) により認められ, United Network of Organ Sharing (UNOS) 規則や Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) 認定基準においても学際的な移植チームで専門薬剤師の必要性を謳っている.⁴⁰⁾ わが国との医療制度の違いはあるが, 今後薬剤師に求められる薬物療法の専門家としての役割はますます高まるものと予想される. さらに, 移植医療における治療の失敗は患者の死だけでなく, 膨大な医療資源の投入や, ドナーの臓器提供の上に成り立っている. 本研究成果は, 日常臨床の投与設計に応用可能なだけでなく, 生体肝移植という特殊な病態時の薬物体内動態の変動を明らかにする上でも重要な知見であり, より安全で質の高い医療を提供できるものと考えている. 今後においても, 臨床薬剤師が薬剤の有効性を高める使用法の追求や

副作用の事前回避あるいは早期発見，医療機関で実施した取組みの評価に努めることは，医療の質向上及び薬剤師の職能向上を達成するために重要である。

謝辞 研究の遂行にあたり，終始御懇篤なる御指導，御鞭撻を賜りました三重大学医学部附属病院薬剤部 奥田真弘教授，静岡県立大学薬学部臨床薬剤学 賀川義之教授，三重大学 小島康生名誉教授，三重大学医学部附属病院薬剤部 岩本卓也准教授，三重大学医学部附属病院肝胆膵移植外科 伊佐地秀司教授，臼井正信講師並びに水野修吾講師に衷心より深甚なる敬意を表します。また，研究に協力頂きました共同研究者にこの場をお借りして深く感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Denton M. D., Magee C. C., Sayegh M. H., *Lancet*, **353**, 1083–1091 (1999).
- 2) Hashida T., Masuda S., Uemoto S., Saito H., Tanaka K., Inui K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**, 308–316 (2001).
- 3) Kuehl P., Zhang J., Lin Y., Lamba J., Assem M., Schuetz J., Watkins P. B., Daly A., Wrighton S. A., Hall S. D., Maurel P., Relling M., Brimer C., Yasuda K., Venkataramanan R., Strom S., Thummel K., Boguski M. S., Schuetz E., *Nat. Genet.*, **27**, 383–391 (2001).
- 4) Uesugi M., Masuda S., Katsura T., Oike F., Takada Y., Inui K., *Pharmacogenet. Genomics*, **16**, 119–127 (2006).
- 5) Wei-lin W., Jing J., Shu-sen Z., Li-hua W., Ting-bo L., Song-feng Y., Sheng Y., *Liver Transpl.*, **12**, 775–780 (2006).
- 6) Yu S., Wu L., Jin J., Yan S., Jiang G., Xie H., Zheng S., *Transplantation*, **81**, 46–51 (2006).
- 7) Macphee I. A., Fredericks S., Mohamed M., Moreton M., Carter N. D., Johnston A., Goldberg L., Holt D. W., *Transplantation*, **79**, 499–502 (2005).
- 8) Hesselink D. A., van Schaik R. H., van der Heiden I. P., van der Werf M., Gregoor P. J., Lindemans J., Weimar W., van Gelder T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**, 245–254 (2003).
- 9) Tsuchiya N., Satoh S., Tada H., Li Z., Ohyama C., Sato K., Suzuki T., Habuchi T., Kato T., *Transplantation*, **78**, 1182–1187 (2004).
- 10) Haufroid V., Wallemacq P., VanKerckhove V., Elens L., De Meyer M., Eddour D. C., Malaise J., Lison D., Mourad M., *Am. J. Transplant.*, **6**, 2706–2713 (2006).
- 11) Thervet E., Lorient M. A., Barbier S., Buchler M., Ficheux M., Choukroun G., Toupance O., Touchard G., Alberti C., Le Pogamp P., Moulin B., Le Meur Y., Heng A. E., Subra J. F., Beaune P., Legendre C., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **87**, 721–726 (2010).
- 12) Uesugi M., Masuda S., Katsura T., Oike F., Takada Y., Inui K., *Pharmacogenet. Genomics*, **16**, 119–127 (2006).
- 13) Fukudo M., Yano I., Yoshimura A., Masuda S., Uesugi M., Hosohata K., Katsura T., Ogura Y., Oike F., Takada Y., Uemoto S., Inui K., *Pharmacogenet. Genomics*, **18**, 413–423 (2008).
- 14) Muraki Y., Usui M., Isaji S., Mizuno S., Nakatani K., Yamada T., Iwamoto T., Uemoto S., Nobori T., Okuda M., *Ann. Transplant.*, **16**, 55–62 (2011).
- 15) Buttgereit F., Burmester G. R., Brand M. D., *Immunol. Today*, **21**, 192–199 (2000).
- 16) Kowalski R. J., Post D. R., Mannon R. B., Sebastian A., Wright H. I., Sigle G., Burdick J., Elmagd K. A., Zeevi A., Lopez-Cepero M., Daller J. A., Gritsch H. A., Reed E. F., Jonsson J., Hawkins D., Britz J. A., *Transplantation*, **82**, 663–668 (2006).
- 17) Mizuno S., Hamada T., Nakatani K., Kishiwada M., Usui M., Sakurai H., Tabata M., Sakamoto Y., Nishioka J., Muraki Y., Okuda M., Nobori T., Isaji S., *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, **18**, 226–232; discussion 232–234 (2011).
- 18) Kuypers D. R., de Jonge H., Naesens M., Lerut E., Verbeke K., Vanrenterghem Y., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**, 711–725 (2007).
- 19) Fukudo M., Yano I., Yoshimura A., Masuda S., Uesugi M., Hosohata K., Katsura T., Ogura Y., Oike F., Takada Y., Uemoto S., Inui K., *Pharmacogenet. Genomics*, **18**, 413–423 (2008).
- 20) Shimomura M., Masuda S., Goto M., Katsura T., Kiuchi T., Ogura Y., Oike F., Takada Y., Uemoto S., Inui K., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **23**, 313–317 (2008).

- 21) Kiuchi T., Tanaka K., *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*, **42**, 189–193 (2001).
- 22) Paya C. V., *Clin. Infect. Dis.*, **16**, 677–688 (1993).
- 23) Ostrosky-Zeichner L., Rex J. H., Pappas P. G., Hamill R. J., Larsen R. A., Horowitz H. W., Powderly W. G., Hyslop N., Kauffman C. A., Cleary J., Mangino J. E., Lee J., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**, 3149–3154 (2003).
- 24) Azuma J., Nakahara K., Kagayama A., Kajihara T., Kawamura A., Suematsu H., Mukai T., *Jpn. J. Chemother.*, **50**, 148–154 (2002).
- 25) Ikeda F., Wakai Y., Matsumoto S., Maki K., Watabe E., Tawara S., Goto T., Watanabe Y., Matsumoto F., Kuwahara S., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 614–618 (2000).
- 26) Denning D. W., *Lancet*, **362**, 1142–1151 (2003).
- 27) Shimoeda S., Ohta S., Kobayashi H., Yamato S., Sasaki M., Kawano K., *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 1886–1891 (2006).
- 28) Ouchi H., Fujita M., Ikegame S., Inoshima I., Harada E., Nakanishi Y., *J. Infect. Chemother.*, **13**, 258–262 (2007).
- 29) Ota Y., Tatsuno K., Okugawa S., Yanagimoto S., Kitazawa T., Fukushima A., Tsukada K., Koike K., *J. Infect. Chemother.*, **13**, 208–212 (2007).
- 30) Muraki Y., Iwamoto T., Kagawa Y., Sakurai H., Usui M., Isaji S., Uemoto S., Okuda M., *Biol. Pharm. Bull.*, **32**, 750–754 (2009).
- 31) Kishino S., Ohno K., Shimamura T., Furukawatodo H., *Clin. Transplant.*, **18**, 676–680 (2004).
- 32) Hebert M. F., Smith H. E., Marbury T. C., Swan S. K., Smith W. B., Townsend R. W., Buell D., Keirns J., Bekersky I., *J. Clin. Pharmacol.*, **45**, 1145–1152 (2005).
- 33) Kohno S., Masaoka T., Yamaguchi H., Mori T., Urabe A., Ito A., Niki Y., Ikemoto H., *Scand. J. Infect. Dis.*, **36**, 372–379 (2004).
- 34) Hebert M. F., Smith H. E., Marbury T. C., Swan S. K., Smith W. B., Townsend R. W., Buell D., Keirns J., Bekersky I., *J. Clin. Pharmacol.*, **45**, 1145–1152 (2005).
- 35) Tabata K., Katashima M., Kawamura A., Tanigawara Y., Sunagawa K., *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 1706–1711 (2006).
- 36) Shimoeda S., Ohta S., Kobayashi H., Saitou H., Kubota A., Yamato S., Shimada K., Sasaki M., Kawano K., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 477–480 (2005).
- 37) Abe F., Ueyama J., Kawasumi N., Nadai M., Hayashi T., Kato M., Ohnishi M., Saito H., Takeyama N., Hasegawa T., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **52**, 3454–3456 (2008).
- 38) Abe F., Ueyama J., Kimata A., Kato M., Hayashi T., Nadai M., Saito H., Takeyama N., Noguchi H., Hasegawa T., *Life Sci.*, **83**, 229–235 (2008).
- 39) Jedlitschky G., Leier I., Buchholz U., Hummel-Eisenbeiss J., Burchell B., Keppler D., *Biochem. J.*, **327** (Pt 1), 305–310 (1997).
- 40) Alloway R. R., Dupuis R., Gabardi S., Kaiser T. E., Taber D. J., Tichy E. M., Weimert-Pilch N. A., *Am. J. Transplant.*, **11**, 1576–1583 (2011).